

Aus der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik,

Direktor: Professor Dr. H. P. Wolff,
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Untersuchungen über die
Resorption einer Kombination
von Erythromycin
und Bromhexinhydrochlorid

von Klaus Nebe

Mainz 1972



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik,

Direktor : Professor Dr. H. P. Wolff,
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Untersuchungen über die
Resorption einer Kombination
von Erythromycin
und Bromhexinhydrochlorid

von Klaus Nebe

Mainz 1972

Aus der I. Med. Klinik des Königl. Krankenhauses zu Berlin

Verfasser: Dr. med. Dr. phil. Dr. jur.
Dr. phil. Dr. med. Dr. jur. Dr. phil. Dr. med. Dr. jur.

Untersuchungen über die Resorption einer Kombination von Erythronycin und Bromhexinhydrochlorid

von Klaus Nebe



März 1972

Inauguraldissertation

Die Wirkung eines wasserlöslichen Thymoplasmas auf
das Verhalten von Mäusen, die für die Infektion mit
dem Erreger des Typhus abdominalis empfänglich sind.
Beobachtungen an Mäusen, die mit dem Thymoplasma
behandelt wurden, sowie die Ergebnisse der
Experimente. Die Ergebnisse der Experimente
sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst.
Die Ergebnisse der Experimente sind in der folgenden
Tabelle zusammengefasst.

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Hohen Medizinischen
Fakultät der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Fachbereichs-Dekan: Professor Dr. med. J. Fischer

Referent: Professor Dr. D. Höffler

Korreferent: Professor Dr. H. P. Wolff

Einleitung

Der Erfolg einer antibiotischen Therapie hängt unter anderem davon ab, ob die Konzentrationen des Antibiotikums in den Geweben den minimalen Hemmkonzentrationen der interessierenden Erreger gleichkommen oder diese überschreiten (Naumann). Systematische Bestimmungen der Gewebskonzentrationen sind problematisch und nur im Tierversuch durchführbar. Dagegen haben Messungen der Blut- oder Serumspiegel den Vorzug der technischen Einfachheit und müssen stets zur klinischen Beurteilung eines Antibiotikums herangezogen werden.

Es erscheint zweckmäßig, an dieser Stelle die beiden extremen Formen möglicher Antibiotikaspiegelverläufe mit ihrem Effekt auf die Keimvermehrung vergleichend zu diskutieren. Der Konzentrationsverlauf in Gestalt einer Sägezahnkurve mit größeren antibiotisch unwirksamen Intervallen zwischen Abfall und Anstieg könnte theoretisch - im Gegensatz zur geradlinigen Kurve gleichbleibenden Niveaus - zu einer Wirkungssteigerung führen. Wie aus den Untersuchungen von Hirsch, Lommel, Klein u.a. hervorgeht, kann z.B. Penicillin seine bakterizide Wirkung ausschließlich auf proliferierende Keime entfalten. Es wäre

denkbar, daß die im antibiotisch leeren Intervall wiederum in Vermehrung und Stoffwechselaktivität befindlichen Erreger vom nächsten Konzentrationsanstieg des Wirkstoffs erneut und in verstärktem Maße bakterizid getroffen werden.

Für Antibiotika mit bakterio-
statischem Wirkungsmodus trifft diese Überlegung nicht zu. Die Bakteriostase verursacht keine degenerative Schädigung der Bakterienzelle, sondern greift isoliert und reversibel in den Vermehrungsprozeß ein. Sobald der Wirkstoff am Wirkungsort nicht mehr in ausreichender Konzentration vorhanden ist, sind die Keime zu erneuter Proliferation befähigt. Unterschwellige Spiegel wirken zwar verlangsamend auf das Wachstum, lassen aber doch eine Vermehrung zu. Eine Überschreitung der minimalen Hemmkonzentration führt nicht zu einer Wirkungssteigerung. Aus dieser grundsätzlichen Erwägung über den bakteriostatischen Wirkungsmodus ergibt sich, daß bei Spiegelverläufen nach Art einer Sägezahnkurve in den antibiotischen Vakua eine erneute Vermehrung der Keime eintritt, die zwar durch die zwischenzeitlich erreichten Hemmkonzentrationen verzögert wird, im Endeffekt jedoch zu einem kontinuierlichen Anstieg der Keimzahl führt. Diese hier dargelegten Gedankengänge müssen naturgemäß die Rolle des Makroorganismus bei der Infektabwehr außer acht lassen.

Vom Standpunkt des Mikrobiologen ist daher für Antibiotika mit bakteriostatischem Wirkungsmodus der gleichbleibende Spiegelverlauf, der die minimale Hemmkonzentration erreichen muß, jedoch nicht zu überschreiten braucht, als optimal anzustreben (23).

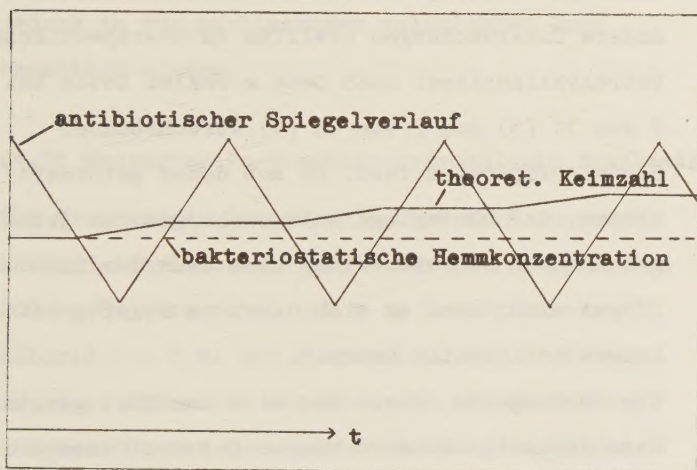


Abb. 1: Antibiotischer Spiegelverlauf und theoretische Keimzahl (Naumann, P.: Antibiotika et Chemoth. 1962, S. 13, Abb. 2).

Eine Reihe von Faktoren wirken bei oraler Medikation auf die Resorption von Pharmaka ein. Der Zeitpunkt der Medikation in Abhängigkeit von den Mahlzeiten und mit der Resorption interferierende Nahrungsbestandteile spielen, ebenso wie chemische Struktur und Stabilität des Pharmakons, eine wesentliche Rolle.

In den letzten Jahren hat sich jedoch gezeigt,

daß die galenische Form die Resorption nicht minder stark beeinflußt. Untersuchungen zeigten, daß nach Gabe von Chloramphenikol-Präparaten verschiedener Hersteller bis um das Vierfache differierende Blutspiegel erreicht wurden (7). Nach Gabe von 1 g konnten meßbare Blutspiegel zwischen 1 bis 15 Stunden nachgewiesen werden (1). Andere Untersuchungen stellten subtherapeutische Tetrazyklinspiegel nach Gabe normaler Dosen bei 7 von 11 (3) und 7 von 16 (4) verschiedenen Handelspräparaten fest. Es muß daher gefordert werden, daß Blutspiegeluntersuchungen bei jeder galenischen Neuentwicklung auch dann durchzuführen sind, wenn es sich dabei um bereits bekannte Antibiotika handelt.

Die vorliegende Arbeit hat sich zum Ziel gesetzt, über derartige Untersuchungen bei zwei unterschiedlichen galenischen Zubereitungsformen von Erythromycin zu berichten. Es werden in vivo erreichte Blut- und Serumspiegel dargestellt und daraus Dosierungsrichtlinien für die Klinik abgeleitet.

Material und Methode

(1) Untersuchungsmaterial

(1.1) Erythromycin-Bromhexinhydrochlorid Tabletten

Die Tabletten bestehen aus 500 mg Erythromycin und 8 mg Bromhexinhydrochlorid und sind mit

einem säurefesten Überzug versehen (coatierte Tabletten). Für diese dünndarmlösliche galenische Zubereitung wurde die Erythromycin-Base verwendet, welche stark bitter schmeckt und säurelabil ist. Die Gabe von Erythromycin-Base wird daher in einer Fibel der Antibiotika (12) als überholt bezeichnet. Beide Nachteile sind jedoch in der vorliegenden galenischen Form beseitigt worden.

(1.2) Erythromycin-Bromhexinhydrochlorid Trockensaft

Der Trockensaft (Granulat) setzt sich zusammen aus: 2'-Äthylsuccinyl-erythromycin (entsprechend 200 mg Erythromycin) und 4 mg Bromhexinhydrochlorid pro 5 ml der Suspension. Der 2'-Äthylsuccinyl-Ester des Erythromycin ist säurestabil und hat für den Trockensaft seiner Geschmacksneutralität wegen Anwendung gefunden. Diese Verbindung wird im Plasma durch hydrolytische Umwandlung in die freie Base überführt (19).

Der Zusatz des Bronchsekretolytikums Bromhexinhydrochlorid (Bisolvon^R) zu beiden galenischen Neuentwicklungen erfolgte, da das Präparat zur Behandlung von bakteriellen Infektionen der Lunge und der unteren Atemwege gedacht ist. Bromhexinhydrochlorid stellt nicht nur ein wirksames Bronchosekretolytikum dar (6, 20, 24), sondern kann auch einen positiven Einfluß auf die Diffusion von Pharmaka in das

Bronchialsekret haben. Kléber konnte zeigen, daß die Konzentrationen von Tetrazyklin im Sputum bei gleichzeitiger Gabe von Bromhexinhydrochlorid deutlich höher liegen als bei der Vergleichsgruppe ohne Bromhexinhydrochlorid (18). Ob dies auch bei Erythromycin zutrifft, muß noch geklärt werden.

(2) Ermittlung der Erythromycin Blut-Plasma-Konzentration

Die Bestimmung des Erythromycins erfolgte biologisch im Plattenlochtest, nach der Methode von Bauer et al. (2). Als Testkeim diente *Sarcina lutea* ATCC 9341. Der Nährboden für die Testplatten wurde wie folgt angesetzt: 1,75 g Antibiotic-Medium Nr. 3 (Fa. Oxoid, CM 287) und 3 g Pron-Agar wurden mit 100 ml Aqua dest. im Erlmeyerkolben vermischt und anschließend ca. 15 Minuten zum Quellen stehengelassen. Danach Autoklavieren (45 Minuten bei ca. 125° C). Hierauf Abkühlen im Wasserbad bei 50° C. Nach erfolgter Abkühlung wurde der Testkeim zugesetzt und vermischt. Es hat sich gezeigt, daß die optimale Menge bei ca. 10 ml einer frisch angesetzten Bakteriensuspension ("overnight broth") lag, die bei 37° C bebrütet wurde. Bei nur etwa 5 ml Bakteriensuspension waren die Hemmhöfe unscharf begrenzt. Wurde mehr genommen, so gerieten die Hemmhöfe zu klein, und die untere

Bestimmungsgrenze lag somit höher.

Die Testplatten, 15 x 27 cm große Platten aus geschliffenem Kristallglas, wurden vor dem Versuch sterilisiert und anschließend auf einem Dreibein mit Hilfe einer Wasserwaage in eine genau waagrechte Position gebracht. Dann wurde der noch flüssige Agar gleichmäßig auf die Platte gegossen, wobei darauf geachtet werden muß, daß keine Luftblasen entstehen. Aus dem abgekühlten, festen Agar wurden nun mit einem scharfen Stahlrohr Löcher ausgestanzt. Das Abheben der kleinen Agarplättchen erfolgte mit einem spitzen Einmal-Stilet. In die so entstandenen Löcher, $\varnothing$ 9 mm, erfolgte nun das Einbringen des Untersuchungsmaterials mittels Dosierspritzen, die 0,1 ml fassen.

Das Prinzip des Plattenlochtestes beruht auf dem Vergleich eines Standards mit dem zu untersuchenden Material, d.h. es wird nicht die Absolutmenge gemessen, sondern es werden relativ gleiche Mengen des Standards mit dem Untersuchungsmaterial verglichen. Es muß also bei einer Platte jeweils die gleiche Dosierspritze verwendet werden (13).

(2.1) Herstellung des Standard

In einen 10 ml Kolben wurde eine Menge von 1 mg Erythromycin-Base eingewogen. Auflösen des

Erythromycins mit 9 ml Phosphatpuffer pH 7 und 1 ml Methanol. Die so bereitete Lösung enthielt eine Erythromycinkonzentration von 100 mcg/ml. Nun wurden in einer Reihe durch Verdünnung 1:5 Erythromycinkonzentrationen von 20, 4, 0,8, 0,16 und 0,032 mcg/ml hergestellt. Die Verdünnung erfolgte in dem zu untersuchenden Medium, also in vor Versuchsbeginn gewonnenem Serum bzw. Blut, das zuvor auf Freiheit von antibiotisch wirksamen Substanzen geprüft worden war.

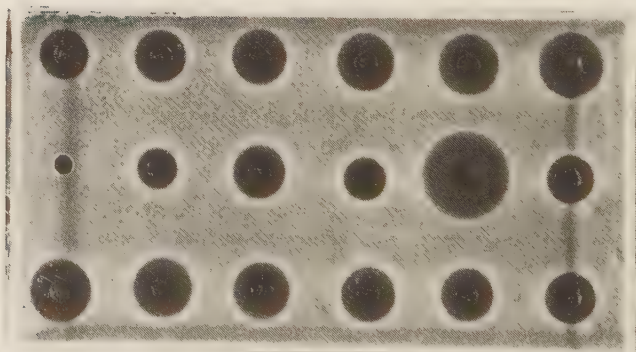


Abb. 2: Fotografie einer Platte. Die Hemmhöfe sind als die Zonen um die Löcher zu erkennen, in denen kein Keimwachstum erfolgte.

Auf jeder Platte lief eine Standardreihe von

fünf Werten in den oben gewonnenen Konzentrationen mit. Für jede Serumprobe standen zwei Löcher zur Verfügung, so daß jede Messung auf einer Doppelbestimmung beruht. Traten voneinander abweichende Werte einer Probe auf, so wurde die Bestimmung wiederholt. Die Ablesung der Werte erfolgte mittels eines von Bauer et al. (2) angegebenen Spezialgerätes; die Auswertung durch ein Computerprogramm^{*)}, das die beste Exponentialkurve für die Beziehung der Konzentration des Antibiotikums zur Hemmhofgröße ermittelte und hiernach berechnete, welcher Konzentration der Hemmhof einer Meßprobe entsprach. Bei diesem Vorgehen lag die untere Nachweisgrenze für Erythromycin zwischen ca. 0,05 und 0,1 mcg/ml. Auf die Aufrundung der Angaben in den Tabellen wurde verzichtet, um den Rundungsfehler nicht in die Mittelwertrechnung zu übernehmen.

Die entscheidende Fehlerquelle der biologischen Bestimmung von Antibiotika liegt bei der Herstellung des Standards. Während bei der Beschickung der Platten die Absolutmengen von untergeordneter Bedeutung sind (siehe oben),

*) Für die Erstellung dieses Programms bin ich Frau Dipl.-Math. Doris Müller, Institut für Medizinische Statistik und Dokumentation der Universität Mainz (Direktor: Prof. Dr. Dr. Koller) zu Dank verpflichtet.

muß bei der Herstellung des Standards größte Sorgfalt angewandt werden, denn geringe Fehler, z.B. bei der Einwaage oder Verdünnung, führen vor allem im unteren Meßbereich zu großen Verschiebungen. Da die Methode auf einem Vergleich beruht, müssen Standard und Untersuchungsmaterial im gleichen Milieu geprüft werden. Es darf also z.B. ein Serumspiegel nicht an einem wässerigen Standard gemessen werden, da hierbei unter anderem Eiweißbindung und unterschiedliche Diffusionsverhältnisse unberücksichtigt blieben. Die Eiweißbindung von Erythromycin liegt bei 5 bzw. 10 mcg/ml im Serum bei 60 bzw. 40 % (12). Bei den vorliegenden Untersuchungen wurden die Proben jeweils an einem Standard gemessen, der im Leerserum des betreffenden Probanden angesetzt wurde. Wo dies in Ausnahmefällen nicht möglich war, wurde der Standard im Serum bzw. Vollblut einer Normalperson hergestellt.

Bei den erwachsenen Personen wurden die Konzentrationen von Erythromycin unmittelbar im Serum bestimmt. Von dieser Methode wurde wegen der Problematik der Abnahme von Venenblut und der Häufigkeit der Abnahmen (7 Abnahmen innerhalb von 4 Stunden) bei den Säuglingen und Kleinkindern abgesehen. Die Bestimmung erfolgte daher in folgender Weise: Mittels einer Enzympipette wurden wie

bei einer Blutzucker-Bestimmung 0,2 ml Kapillarblut entnommen und in ein vorbereitetes Röhrchen mit 0,8 ml Aqua dest. gefüllt. Für die Umrechnung der Meßresultate auf Blutkonzentrationen wurde der Faktor 5 verwendet. Aus den so erhaltenen Ergebnissen könnten die Serumspiegel durch Multiplikation mit 1,7 mit guter Annäherung ermittelt werden. Dieser Faktor wurde aufgrund einer Serie von vergleichenden Erythromycinbestimmungen im Serum und Vollblut berechnet. Bei normalen Hämatokritwerten müßte er ca. 2 betragen, wenn sich das Antibiotikum ausschließlich auf das Plasmawasser verteilen würde (22).

(3) Fehlerdiskussion

Neben der Fehlermöglichkeit bei der Herstellung des Standards ist die Frage interessant, wie groß die Meßungenauigkeit bei Proben gleicher Erythromycinkonzentration ist. Die Größe des hierbei resultierenden Fehlers hängt zum einen von der Steigung der Standardgeraden, an der die Proben gemessen werden, ab; d.h. je steiler die Standardgerade, desto größer wird der Fehler. Zum anderen ergibt sich auf der semilogarithmischen Einteilung naturgemäß bei hohen Konzentrationen ein größerer Fehler als bei niedrigen Konzentrationen. Um diesen Fehler zu ermitteln, wurde wie folgt vorgegangen:

1. Eine Platte wurde mit Serum beschickt, dessen Erythromycinkonzentration bekannt war, nämlich 18,8, 3,75, 0,75 und 0,15 mcg/ml. Für jede Meßprobe standen drei Löcher zur Verfügung. So resultierten für jede einzelne Probe drei Hemmhöfe, deren Größen gemittelt wurden. Aus den so gemittelten Daten ließ sich nun eine Eichkurve zeichnen. An dieser Eichgeraden wurden die einzelnen Hemmhöfe gemessen. So konnte ein Fehler ermittelt werden, der sich aus der Differenz zwischen tatsächlicher (bekannter) Konzentration und abgelesener Konzentration ergab, wie Tabelle 1 veranschaulicht.

HH mm	Konz.mcg/ml tats.abgel.	HH mm	Konz.mcg/ml tats.abgel.	HH mm	Konz.mcg/ml tats.abgel.	HH mm	Konz.mcg/ml tats.abgel.	HH mm	Konz.mcg/ml tats.abgel.
33,8	18,8	20,0	33,9	18,8	20,5	33,8	18,8	20,0	
26,2	3,75	3,7	26,4	3,75	3,9	26,5	3,75	3,95	
18,3	0,75	0,63	18,3	0,75	0,63	18,7	0,75	0,7	
12,5	0,15	0,17	12,4	0,15	0,16	12,6	0,15	0,18	

Tabelle 1: Unterschiedliche Hemmhofgrößen und scheinbare Unterschiede von der bekannten Konzentration, deren Größen hier als Fehler resultieren. Die Werte sind zeichnerisch gewonnen. (HH = Hemmhof in mm)

Den in Tabelle 1 dargestellten zeichnerisch, d. h. auf Papier mit einer semilogarithmischen Einteilung, gewonnenen Werten sollen nunmehr die mit Hilfe des beschriebenen Computerprogrammes errechneten

Werte in Tabelle 2 gegenübergestellt werden.

zeichnerische Werte (siehe Tab. 1)	mcg/ml	Computerwerte
20,0		19,613
3,7		3,601
0,63		0,618
0,17		0,169
20,5		20,055
3,9		3,765
0,63		0,618
0,16		0,165
20,0		19,613
3,95		3,850
0,7		0,676
0,18		0,173

Tabelle 2: Gegenüberstellung der zeichnerisch (Tab.1) und mit Hilfe eines Computerprogramms ermittelten Werte in mcg/ml.

Bei den zeichnerisch ermittelten Werten liegt die mittlere Abweichung von der tatsächlichen Konzentration bei 9,25 %. Der Fehler bei den errechneten Werten liegt nur geringfügig niedriger. Hier weichen die Konzentrationen im Mittel um 8,61 % von der gegebenen Konzentration ab. Der Vorteil des Computerprogramms liegt jedoch sicher darin, daß er dem Untersucher mit der Angabe eines Korrelationskoeffizienten R ein direktes Maß für die Genauigkeit der Standardwerte und somit der daran verglichenen Proben errechnet.

2. Eine Platte wurde mit 9 Proben einer bekannten Erythromycin-konzentration von je 10,4 mcg/ml beschickt. An einer gleichzeitig angelegten Standardreihe mit 18,8, 3,75, 0,75 und 0,15 Mikrogramm Erythromycin pro ml wurde die (an sich bekannte) Konzentration ermittelt. Auch dieser Versuch wurde parallel zeichnerisch und mittels Computerprogramm ausgewertet. Die abgelesenen Konzentrationen schwankten zwischen 9,4 und 10,9 mcg/ml, die errechneten zwischen 9,452 und 10,759 mcg/ml. Siehe dazu die Tabellen 3 und 4.

HH, mm	31,4	31,4	31,6	31,7	31,9	31,7	32,0	31,7	31,6
mcg/ml	9,4	9,4	9,9	10,0	10,5	10,0	10,9	10,0	9,9

Tabelle 3: Hemmhöfe in mm und zeichnerisch ermittelte scheinbare Konzentrationen. Die vorgegebene Konzentration war 10,4 mcg/ml.

HH mm	31,4	31,4	31,6	31,7	31,9	31,7	32,0	31,7	31,6
mcg/ ml	9,452	9,452	9,869	10,084	10,529	10,084	10,759	10,084	9,869

Tabelle 4: Hemmhöfe in mm und errechnete scheinbare Konzentrationen. Die vorgegebene Konzentration war 10,4 mcg/ml.

Der mittlere Fehler der zeichnerischen Werte (Tab. 3) ergibt 5,12 %. Die Angaben der errechneten

Werte weichen im Mittel um 4,69 % von der vorgegebenen Konzentration ab. Mittelt man jedoch die Summe der Hemmhofgrößen, so errechnet sich bei einem mittleren Hemmhof von 31,66 mm die Konzentration mit 9,997 mcg/ml. Daraus resultiert ein Fehler von nunmehr 3,87 %, statt (wie oben angegeben) 4,69 %. Die Ursache dieses zunächst etwas unverständlichen Unterschiedes ist in der Eigenheit des semilogarithmischen Systems begründet. Ein bestimmter Fehler, der beim Bestimmen einer Hemmhofgröße entstehen mag, führt zu einem mehr oder minder großen Fehler bei der Konzentrationsbestimmung, je nachdem an welcher Stelle der Ordinate diese Größe abgegriffen wird.

Der Ablesefehler lag im Mittel bei 0,13 mm, wie aus einer Serie vergleichender Ablesungen gefunden werden konnte.

Das Maximum an Genauigkeit, was sich mit dem Plattenlochtest erreichen läßt, ist ein Fehler von 10 % (25).

(4) Untersuchungsgut und Versuchsbedingungen

(4.1) Erythromycin-Bromhexinhydrochlorid Tabletten

Die Bestimmungen wurden an 11 gesunden freiwilligen Probanden durchgeführt, welche angewiesen waren, morgens nüchtern zu erscheinen, jeweils eine Tablette in Abständen von 12 Stunden zu nehmen und zwischen Medikation und

Mahlzeiten eine Pause von einer Stunde einzulegen. Die Entnahme der Meßproben erfolgte am ersten Tag - nach Einnahme der ersten Dosis - und am zweiten Tag - nach Einnahme der dritten Dosis. Die Entnahmezeiten gehen aus den Tabellen 5 und 6 hervor.

(4.2) Erythromycin-Bromhexinhydrochlorid Trockensaft

Das Präparat wurde an 26 Patienten der Kinderklinik der Universität Mainz (Direktor: Professor Dr. U. Köttgen)*) geprüft, die an einem bakteriellen Infekt der Atemwege erkrankt und in den vorhergehenden vierzehn Tagen nicht antimikrobiell behandelt worden waren. Die Medikation erfolgte 2 Stunden vor oder nach den Mahlzeiten. Je 9 Säuglinge und Kleinkinder wurden nach Gabe von 20 mg Erythromycin/kg Körpergewicht untersucht. 6 Säuglinge erhielten das Versuchspräparat in einer Dosierung von 10 mg/kg Körpergewicht und bei 2 Kleinkindern wurden Spiegelbestimmungen nach Gabe von 40 mg Erythromycin/kg Körpergewicht durchgeführt. Die Entnahmezeiten gehen aus den Tabellen 7 bis 10 hervor.

Da der Einfluß der Mahlzeiten auf die Resorption der Tabletten- wie der Granulatform nicht unter-

*) Herrn Professor Dr. Gerhart Erdmann möchte ich an dieser Stelle für seine Unterstützung danken.

sucht wurde, muß die Medikation eine Stunde vor bzw. nach dem Essen empfohlen werden.

Ergebnisse

(1) Erythromycin-Bromhexinhydrochlorid Tabletten

In Tabelle 5 sind die Serumkonzentrationen von Erythromycin nach erstmaliger Gabe von einer Tablette des Prüfpräparates (500 mg Erythromycin-Base und 8 mg Bromhexinhydrochlorid) dargestellt. Nach 30 Minuten ist bei keinem der 11 Probanden ein meßbarer Spiegel nachzuweisen. Nach 60 Minuten erreichen 3 Personen meßbare Werte zwischen 0,5 und 0,7 mcg Erythromycin pro ml Serum. Nach 90 Minuten erreichen 7 und nach 120 Minuten alle der 11 Versuchspersonen nachweisbare Serumkonzentrationen. Das mittlere Konzentrationsmaximum liegt mit 1,8 mcg/ml bei 120 Minuten. Bei 6 Probanden werden Konzentrationsspitzen zwischen 2,1 und 5,1 mcg/ml erzielt. Die übrigen Maxima liegen zwischen 0,6 und 1,3 mcg/ml. Nach 480 Minuten sind bei 5 Probanden keine meßbaren Serumspiegel mehr festzustellen, die Spiegel der übrigen 6 liegen zwischen 0,1 und 0,3 mcg/ml Serum. Nach 660 Minuten konnten keine Serumkonzentrationen mehr nachgewiesen werden.

Nach Medikation der dritten Tablette, am 2. Tag

der Prüfung, tritt ein deutlich früherer Konzentrationsanstieg ein (Tabelle 6). Hier werden bereits nach 30 Minuten bei 4 Versuchspersonen Werte zwischen 0,2 und 1,0 mcg/ml erreicht. Das mittlere Konzentrationsmaximum liegt mit 2,2 Mikrogramm/ml Serum nach 120 Minuten deutlich höher als am Vortag. Auch werden hier schon nach 60 Minuten Serumkonzentrationen bei allen Versuchsteilnehmern festgestellt, die zwischen 0,2 und 7,2 mcg/ml liegen. Bei 5 Probanden zeigen sich Maxima zwischen 3,2 und 7,2 Mikrogramm/ml. Nach 300 Minuten sind bei 2, nach 480 Minuten bei 5 und nach 660 Minuten bei allen Probanden keine Serumkonzentrationen mehr meßbar.

(2) Erythromycin-Bromhexinhydrochlorid Trockensaft

Nach erstmaliger Gabe von 2'-Äthylsuccinyl-erythromycin in einer Dosierung von 10 mg Erythromycin pro kg Körpergewicht sind nach 30 Minuten bei 4 der 6 Säuglingen Blutspiegel zwischen 0,2 und 4,6 mcg/ml Kapillarblut festzustellen. Das mittlere Konzentrationsmaximum liegt hier bei 1,2 Mikrogramm/ml. Nach 60 Minuten liegen die Konzentrationen bei allen Säuglingen zwischen 0,2 und 1,4 mcg/ml. Nach 150 Minuten liegen bei 4 Säuglingen noch Spiegel zwischen 0,1 und 1,4 mcg/ml vor. Nach 240 Minuten sind die Werte bei 5 Säuglingen unter die untere Nachweisgrenze abgefallen, während bei einem noch

eine Konzentration von 0,5 mcg Erythromycin/ml Kapillarblut festzustellen ist (Tabelle 7).

Nach erstmaliger Gabe des Präparates in einer Dosierung von 20 mg/kg Körpergewicht sind bereits nach 30 Minuten bei 7 der 9 Säuglingen (Tabelle 8) und allen Kleinkindern (Tabelle 9) mittlere bis hohe Konzentrationen des Antibiotikums feststellbar. Die hohe Dosierung von 20 mg Erythromycin/kg Körpergewicht (therapeutisch übliche Einzeldosen liegen im Bereich von 7,5 bis 15 mg/kg Körpergewicht) wurde bei der vorliegenden Versuchsanordnung (Verdünnung des entnommenen Kapillarblutes 1:5) gewählt, um die Zahl der unter die untere Bestimmungsgrenze fallenden Meßpunkte möglichst gering zu halten. Durch die zeitlich später liegende Untersuchung mit einer Dosierung von 10 mg Erythromycin/kg Körpergewicht wurden diese Befürchtungen allerdings ausgeräumt. Die Spiegelmaxima werden bei den Säuglingen bereits nach 60 Minuten erreicht und betragen im Mittel 2,6 mcg/ml Kapillarblut, sie treten bei den Kleinkindern nach 90 Minuten auf und erreichen hier das Mittel von 2,7 mcg/ml. In beiden Gruppen sind bei der Mehrzahl der Fälle auch nach 240 Minuten noch deutliche Konzentrationen des Antibiotikums nachweisbar.

Bei der sehr hohen Dosierung von 40 mg/kg Körpergewicht, die lediglich bei zwei Kleinkindern

angewendet wurde, werden - wie Tabelle 10 zeigt - noch sehr viel höhere Werte erzielt. Vergleicht man die Mittelwerte der Tabellen 9 und 10, so scheint der Anstieg etwa dosierungsproportional zu verlaufen, soweit die kleine Anzahl der Probanden eine Aussage hierüber erlaubt.

Es sei an dieser Stelle noch einmal ausdrücklich darauf hingewiesen, daß es sich bei den vorstehenden Angaben um Kapillarblutspiegel handelt, deren Umrechnung auf Serumkonzentrationen durch Multiplikation mit einem Faktor in der Größenordnung um 1,7 erfolgen kann.

Diskussion

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Pharmaka können weitgehend von der galenischen Zubereitungsform beeinflußt werden, wie sich bei den erwähnten Erfahrungen mit Chloramphenikol- und Tetrazyklin-Präparaten gezeigt hat. So dürfte, neben methodischen Differenzen (Bestimmungsmethodik, Dosierung in Abhängigkeit von den Mahlzeiten), die unterschiedliche Galenik von Erythromycin-Basepräparaten erklären, weshalb die Literatur derart stark voneinander abweichende Serumkonzentrationen angibt, wie aus Tabelle 11 zu ersehen ist.

Versuchsperson	Gewicht (kg)	Erythromycin-Serumkonzentrationen in mcg/ml nach min						
		0	30	60	90	120	300	480 660
1 GE.KR	76	0	0	0	0	2,600	0,728	0 0
2 KL.NE	81	0	0	0,723	2,736	3,209	0,554	0,181 0
3 HA.TR	74	0	0	0	2,340	5,059	0,898	0,226 0
4 FR.HA	84	0	0	0	0	0,483	0,721	0,265 0
5 TH.WI	101	0	0	0	0	0,676	0,981	0 0
6 HA.WO	79	0	0	0	0	1,336	0,716	0 0
7 DI.DR	72	0	0	0	0,101	0,458	0,609	0,222 0
8 KA.GO	72	0	0	0,548	2,284	1,049	0,227	0 0
9 EK.BO	76	0	0	0,534	2,060	1,754	0,473	0 0
10 ED.HO	60,5	0	0	0	1,203	2,269	0,992	0,279 0
11 JO.ES	76,5	0	0	0	0,660	0,722	0,550	0,141 0
$\bar{x}$		0	0	0,164	1,034	1,783	0,677	0,119 0

Tabelle 5: Erythromycin-Serumkonzentrationen nach erstmaliger Gabe von 1 Tablette (500 mg Erythromycin-Base und 8 mg Bromhexinhydrochlorid).

Versuchsperson	Gewicht (kg)	Erythromycin-Serumkonzentration mcg/ml nach min					
		30	60	120	300	480	660
1 GE.KR	76	0	0,520	0,819	0,750	0,520	0
2 KL.NE	81	1,021	3,867	5,046	1,564	0,402	0
3 HA.TR	74	0	0,201	5,958	1,009	0,254	0
4 FR.HA	84	0	7,209	1,190	0,395	0	0
5 TH.WI	101	0,187	0,294	0,256	0	0	0
6 DI.DR	72	0	0,184	1,518	0,529	0	0
7 HA.WO	79	0	1,198	1,318	0,542	0,114	0
8 KA.GO	72	0,481	0,748	3,200	0,227	0	0
9 EK.BO	76	0,387	0,815	0,349	0	0	0
10 ED.HO	60,5	0	0,307	3,741	1,299	0,253	0
11 JO.ES	76,5	0	0,266	0,984	0,502	0,089	0
$\bar{x}$		0,188	1,418	2,216	0,619	0,148	0

Tabelle 6: Erythromycin-Serumkonzentrationen nach Medikation der 3. Tablette
(Tagesdosis: 2 mal 1 Tablette).

Versuchsperson	Gewicht (kg)	Alter (Monate)	Erythromycin-Blutkonzentration mcg/ml nach min					
			0	30	60	90	120	150 240
1 JO.RE	3,8	1,5	0	0	0,435	0,845	1,175	1,435 0
2 JO.SC	8,3	7,5	0	1,855	1,385	1,310	0,925	0,745 0,48
3 DI.KO	7,0	6	0	4,600	1,040	0,515	0,370	0,235 0
4 CO.MA II	5,7	4,5	0	0,540	0,605	0,480	0,250	0 0
5 ST.BA	10,6	9	0	0	0,220	0,190	0,125	0 0
6 UL.UH	7,1	10,5	0	0,186	0,325	0,255	0,170	0,130 0
$\bar{x}$			0	1,210	0,665	0,595	0,500	0,420 0,08

Tabelle 7: Erythromycin-Kapillarblutkonzentrationen nach erstmaliger Gabe von

2'-Äthylsuccinyl-erythromycin und Bromhexinhydrochlorid in einer

Dosierung von 10 mg Erythromycin pro kg Körpergewicht bei 6

Säuglingen.

Versuchsperson	Alter (Monate)	Gewicht (kg)	Erythromycin-Blutkonzentrationen in mcg/ml nach min						
			0	30	60	90	120	150	240
1 CO.MA I	1	5,6	0	0	1,480	1,760	2,210	1,670	1,310
2 OL.GE	8,5	7,7	0	0	3,960	3,065	2,600	2,410	0,905
3 AN.KO I	9,5	5,7	0	5,375	6,580	4,000	3,330	2,925	1,505
4 HA.SC	11	8,7	0	1,140	1,375	1,140	1,100	0	0
5 MI.ZI	3	6,7	0	0,850	1,415	0,960	0,850	0,780	0
6 PE.GO	7	8,1	0	1,845	3,560	2,875	1,955	1,350	0,645
7 WI.WI	6	9,5	0	1,180	1,700	1,285	0	0	0
8 MA.HE	11	9,3	0	0,770	0,800	0,940	0,905	0,750	0,725
9 AN.KO II	11	6,1	0	1,250	2,380	1,355	0,725	0	0
$\bar{x}$			0	1,378	2,583	1,931	1,519	1,098	0,565

Tabelle 8: Erythromycin-Kapillarblutkonzentrationen bei 9 Säuglingen nach Gabe von 20 mg 2'-Äthylsuccinyl-erythromycin pro kg Körpergewicht.

Versuchsperson	Alter (J.)	Gewicht (Mon.)	(kg)	0	30	60	90	120	150	240
Erythromycin-Blutkonzentration mcg/ml nach min										
1 SA.WI	6	1	16,8	0	0,415	2,835	4,950	2,605	2,055	0,795
2 AN.DE	2	6	12,4	0	0,270	0,850	2,880	0,430	0,405	0,225
3 ER.OZ	6	6	27	0	1,725	1,790	2,090	1,150	0,980	0
4 UT.KL	5	4	16	0	1,295	4,950	4,085	2,300	3,505	4,330
5 ST.ZI	4	3	19	0	0,930	0,990	0,780	0,575	0	0
6 ST.GA	3	11	16,6	0	0,765	1,175	1,200	0,980	0,815	0
7 GE.FU	2	4	7,6	0	1,990	3,995	2,930	1,740	1,275	0,725
8 MA.TI	4	3	14,1	0	0,795	3,105	3,390	2,450	1,735	0,945
9 WO.GR	2	7	11,8	0	0,780	1,555	1,590	1,280	0,990	0,600
$\bar{x}$				0	0,996	2,360	2,655	1,501	1,295	0,846

Tabelle 9: Erythromycin-Blutkonzentrationen bei 9 Kleinkindern nach Gabe von 20 mg 2'-Äthylsuccinyl-erythromycin pro kg Körpergewicht.

Versuchsperson	Alter(Jahre)	Gew.(kg)	Erythromycin-Blutkonzentration mcg/ml nach min								
			0	30	60	90	120	150	240		
1 SI.RO	3	1/4	10,5	0	1,255	3,670	2,255	1,330	0,740	0,240	
2 CL.RE	4		15,6	0	2,485	5,415	5,415	4,455	3,395	1,685	
$\bar{x}$				0	1,870	4,542	3,835	2,892	2,067	0,962	

Tabelle 10: Erythromycin-Blutkonzentrationen bei 2 Kleinkindern nach Gabe von 40 mg 2'-Äthylsuccinyl-erythromycin pro kg Körpergewicht.

Medikation	Erythromycin-Serumkonzentration mcg/ml					Lit.
	1	2	4	6	8 Stunden	
Wiederholte Dosen	-	-	1-8	2-8	-(Bereiche)	11
Einmalige Dosis n.d. Mahlzeiten	0-10	0-20	0,1-10	0,2-10	-(Bereiche)	16
Einmalige Dosis 1/2 h v.d. Mittagessen	0,31	-	1,35	-	0,425 (Mittelwerte)	10
Einmalige Dosis 1/2h v.Frühstück	0,35	-	0,71	-	0,23	
Einmalige Dosis n.d. Frühstück	0,008	-	0,53	-	0,68	
Einmalige Dosis	-	1,28	-	-	-(Mittelwert)	8
Einmalige Dosis 2 h v. Mahlzeit	-	0,84	0,87	0,25	0,11	9

Tabelle 11: Erythromycin-Serumkonzentrationen nach Gabe von
500 mg Erythromycin-Base.

Da zur Beurteilung eines Antibiotikums die Relation von minimaler Hemmkonzentration (MIC) zu Plasmaspiegel entscheidend ist, müssen die mitgeteilten Befunde nunmehr vor dem Hintergrund der antibakteriellen Eigenschaften des Erythromycins diskutiert werden. (Siehe dazu auch Tabelle 12).

Erreger	Zahl der unter- suchten Stämme	Anteil der Stämme % mit	MIC mcg/ml ≤	Literatur
Str. pyogenes	303	100	0,1	5
D. pneumoniae	200	100	0,04	17
S. aureus	4682	95,1	1,0	26
H. influenzae	111	86,5	1,45	15, 22
M. pneumoniae	5	100	0,01	14

Tabelle 12: Erythromycin-Empfindlichkeit häufiger bakterieller
Erreger von Infektionen des Respirationsorgans.

Legt man zur Beurteilung der minimalen Hemmkonzentrationen (MIC) die Bandbreite der Standardabweichung der gemessenen Erythromycin-Blut- bzw. Serumspiegel zugrunde, so lassen sich folgende Aussagen machen:

(1) Erythromycin-Bromhexinhydrochlorid Tabletten

Am ersten Tag der Untersuchung mit der coatierten Tablette (Filmtablette) wird die minimale Hemmkonzentration für *H. influenzae* nach 80 Minuten überschritten und fällt dann nach 250 Minuten wieder ab. Am zweiten Tag, nach Einnahme der dritten Dosis (Tagesdosis: 2 mal 1 Tablette), wird die MIC schon nach 40 Minuten erreicht und nach 240 Minuten unterschritten. *S. aureus*, dessen minimale Hemmkonzentration mit 1,0 mcg/ml bei 95,1 % von 4682 untersuchten Stämmen angegeben wird (26), wird am ersten Tag nach 70 Minuten erfaßt; nach 300 Minuten wird dieser Bereich wieder verlassen. Am zweiten Tag wird der Bereich der Wachstumshemmung für *S. aureus* zwischen 35 und 330 Minuten erfaßt. *Str. pyogenes*, *D. pneumoniae* und *M. pneumoniae* werden am ersten Tag nach 40 Minuten und am zweiten Tag der Untersuchung nach 30 Minuten bis 480 Minuten regelmäßig gehemmt.

(2) Erythromycin-Bromhexinhydrochlorid Trockensaft

Bei den Untersuchungen mit der Granulatform

(Trockensaft) zeigt sich, daß *H. influenzae*, *S. aureus*, *Str. pyogenes*, *D. pneumoniae* und *M. pneumoniae*, bei Kleinkindern und Säuglingen nach einer Dosierung von 20 und 40 mg Erythromycin/kg Körpergewicht, bereits nach 15 bis 25 Minuten voll erfaßt werden. Auch nach 240 Minuten liegen die Kapillarblutkonzentrationen noch über den minimalen Hemmkonzentrationen der genannten Erreger. Lediglich bei einer Dosierung von 10 mg Erythromycin/kg Körpergewicht werden die Bereiche der minimalen Hemmkonzentrationen für *H. influenzae* und *S. aureus* nach 55 bzw. 90 Minuten verlassen.

Damit zeigt sich, daß beide galenische Formen, die Tablettenform wie auch die Granulatform, Spiegel gewährleisten, die im Bereich der minimalen Hemmkonzentrationen für *Str. pyogenes*, *D. pneumoniae* und *M. pneumoniae* liegen. Für eine antibakterielle Therapie bei Infektionen mit *H. influenzae* und *S. aureus* erscheint die Tablettenform weniger geeignet, hier sollte zumindest eine Dosiserhöhung in Betracht gezogen werden. Auch zeigt sich, daß bei der Granulatform die MIC für *H. influenzae* und *S. aureus* bei einer Dosierung von 10 mg Erythromycin/kg Körpergewicht (therapeutisch übliche Einzeldosen liegen zwischen 7,5 und 15 mg Erythromycin/kg Körpergewicht) nur für kurze Zeit erreicht wird. Deshalb sollte bei einer Infektion mit diesen beiden Erregern die höhere Dosierung von 20 mg

Erythromycin/kg Körpergewicht erwogen werden.

Zusammenfassung

Die Resorption von Pharmaka kann unter anderem stark von der galenischen Form beeinflusst werden. Diese Erkenntnis fordert die Untersuchung von Wirkungsspiegeln bei jeder galenischen Neuentwicklung, auch wenn es sich dabei um bereits bekannte Antibiotika handelt. Es wurden daher bei 11 Erwachsenen und 26 Säuglingen und Kleinkindern Serum- bzw. Kapillarblutspiegel untersucht nach Medikation einer neuentwickelten Kombination von Bromhexinhydrochlorid (Bisolvon^R) und Erythromycin-Base bzw. seines 2'-Äthylsuccinyl-Esters. Die Serum- bzw. Kapillarblutspiegel von Erythromycin werden vor dem Hintergrund der minimalen Hemmkonzentrationen der häufigsten Erreger von bakteriellen Infektionen des Respirationstraktes diskutiert. Dabei zeigt sich, daß beide galenischen Formen zu Spiegeln führen, die Str. pyogenes, D. pneumoniae und M. pneumoniae in aller Regel erfassen. Die minimalen Hemmkonzentrationen für S. aureus und H. influenzae, der bekanntlich bei 70 % der Fälle von chronischer Bronchitis gefunden wird, werden mit der Granulatform (Trockensaft) in einer Dosierung von 20 und 40 mg/kg Körpergewicht ebenfalls erreicht und während der gesamten Untersuchungsdauer nicht wieder unterschritten. Bei der

Dosierung von 10 mg Erythromycin/kg Körpergewicht wird die MIC für *H. influenzae* und *S. aureus* nur für kurze Zeit erreicht.

Die Tablettenform (Filmtablette) gewährleistet Serumspiegel, die die MIC für *Str. pyogenes*, *D. pneumoniae* und *M. pneumoniae* 450 Minuten lang überschreiten. Die minimalen Hemmkonzentrationen für *H. influenzae* und *S. aureus* werden dagegen nur für relativ kurze Zeit erreicht. Bei einer Infektion mit diesen beiden Erregern müßte daher eine höhere Dosierung in Erwägung gezogen werden.

Herrn Prof. Dr. med. D. Höffler bin ich für die Einarbeitung in die Methode des Plattenlochtestes und die zur Verfügungstellung des Arbeitsplatzes zu Dank verpflichtet.

Abb. 3: Serumkonzentrationszeitkurve nach der 1.
Dosis von 1 Tablette Erythromycin-Base
(entsprechend 500 mg Erythromycin) und
Bromhexinhydrochlorid mit Standardab-
weichung des Mittelwertes und Standard-
abweichung.

Die minimalen Hemmkonzentrationen von
H. influenzae, *S. aureus* und *Str. pyogenes*
sind markiert (siehe Tabelle 12).

Serumkonzentration mcg/ml	1. Tag	min	60	90	120	300	480
— Mittelwert:			0,164	1,034	1,783	0,677	0,119
— Standardabw.:			0,284	1,119	1,421	0,229	0,120
--- Standardabw. d. Mittelwertes :			0,085	0,337	0,428	0,069	0,036

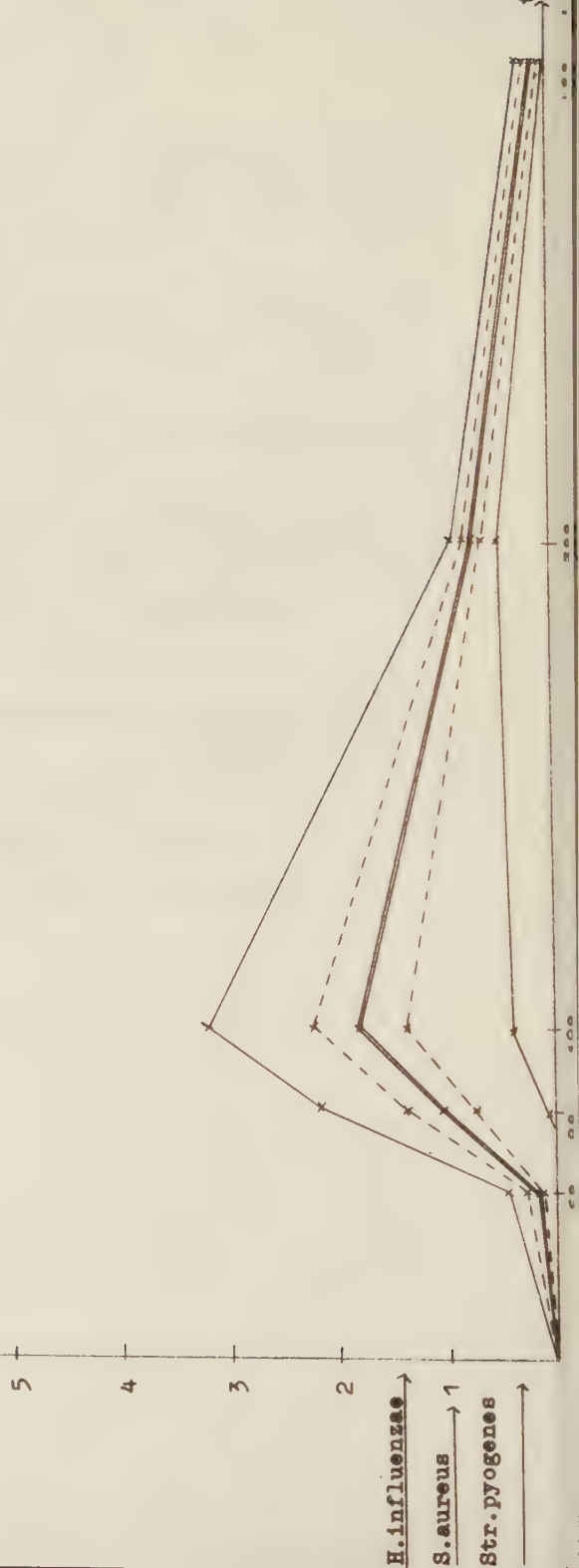


Abb. 4: Serumkonzentrationszeitkurve nach der 3.
Dosis von 1 Tablette Erythromycin und
Bromhexinhydrochlorid.

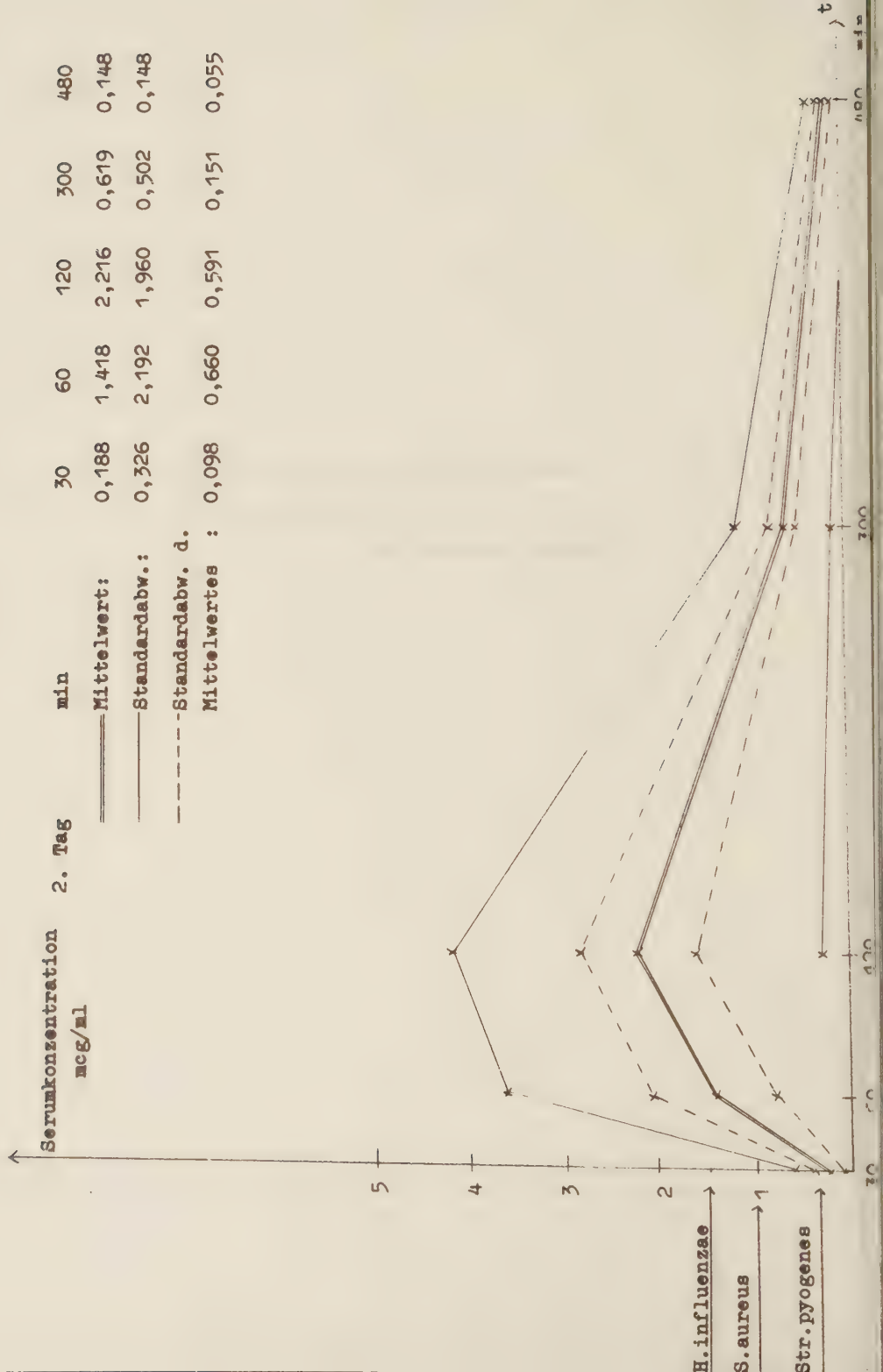


Abb. 5: Blutkonzentrationszeitkurve von
2'-Äthylsuccinyl-erythromycin und
Bromhexinhydrochlorid (entsprechend
10 mg Erythromycin/kg Körpergewicht)
bei Säuglingen.

Plutkonzentration
mcg/ml

min

— Mittelwert:

— Standardabw.:

----- Standardabw. d.

Mittelwertes :

30

1,210

1,795

0,730

60

0,665

0,415

0,165

90

0,595

0,385

0,155

120

0,500

0,415

0,165

150

0,420

0,545

0,220

240

0,080

0,155

0,060

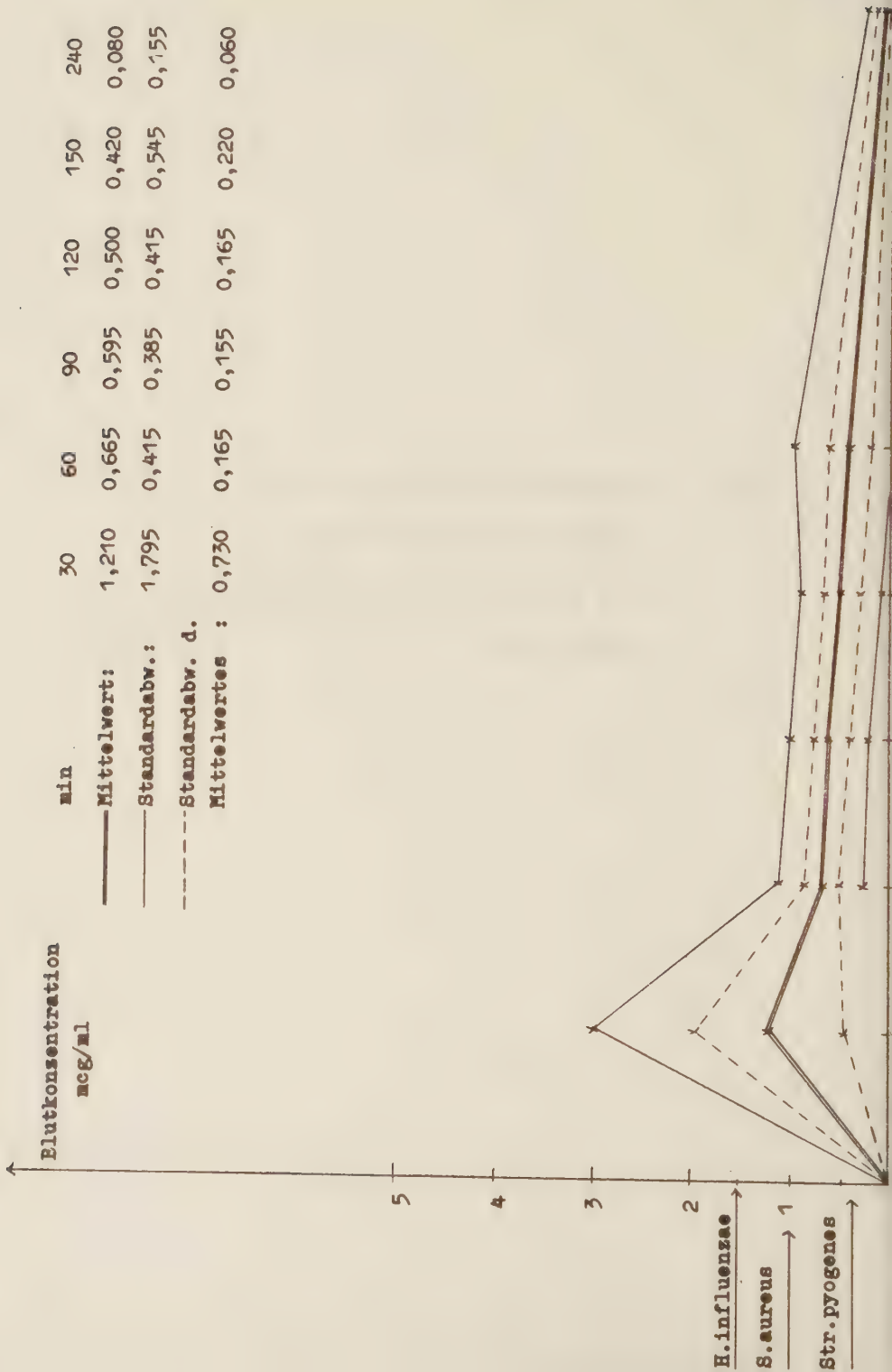


Abb. 6: Blutkonzentrationszeitkurve von
2'-Äthylsuccinyl-erythromycin und
Bromhexinhydrochlorid (entsprechend
20 mg Erythromycin/kg Körpergewicht)
bei Säuglingen.

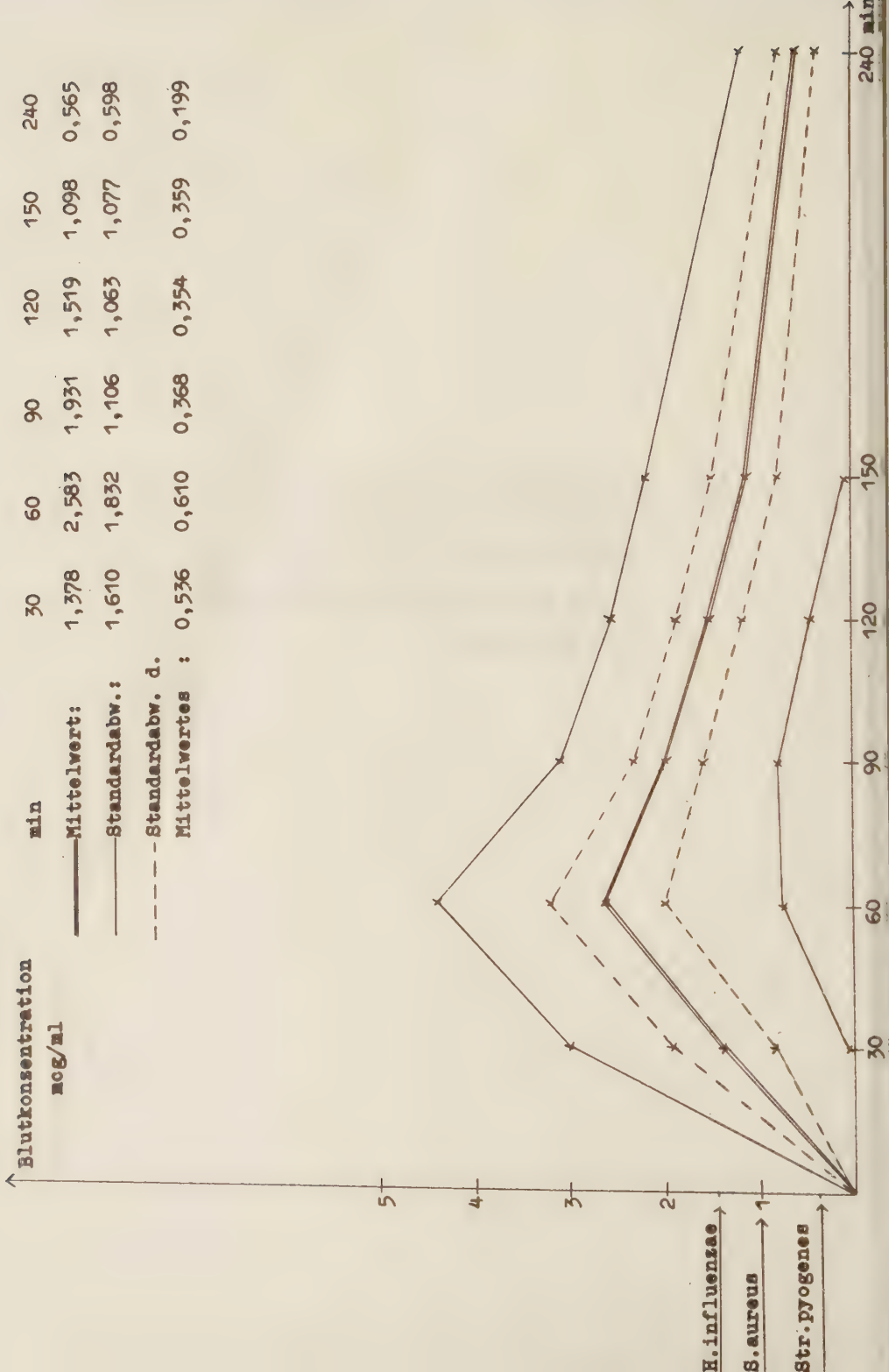


Abb. 7: Blutkonzentrationszeitkurve von
2'-Äthylsuccinyl-erythromycin und
Bromhexinhydrochlorid (entsprechend
20 mg Erythromycin/kg Körpergewicht)
bei Kleinkindern.

Blutkonzentration mcg/ml	min	30	60	90	120	150	240
— Mittelwert:		0,996	2,360	2,655	1,501	1,295	0,846
— Standardabw.:		0,572	1,444	1,372	0,811	1,038	1,358
--- Standardabw. d.							
Mittelwertes :		0,190	0,481	0,457	0,270	0,346	0,452

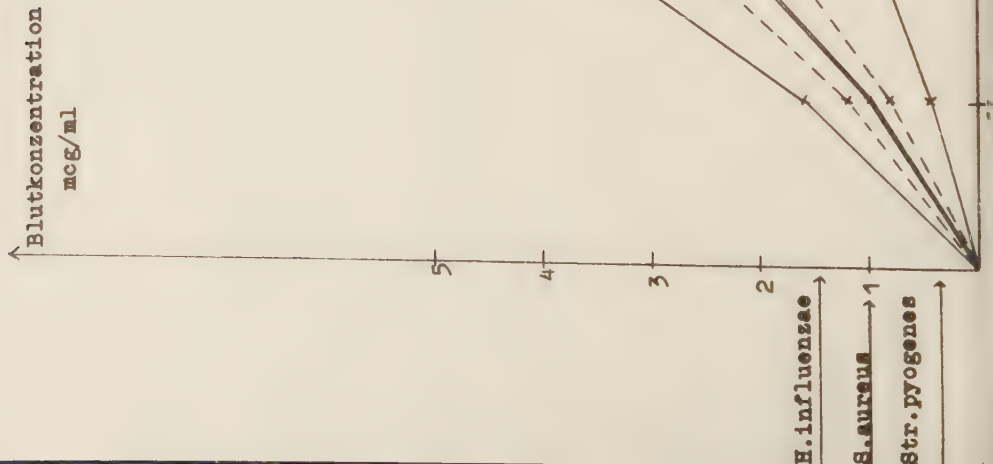
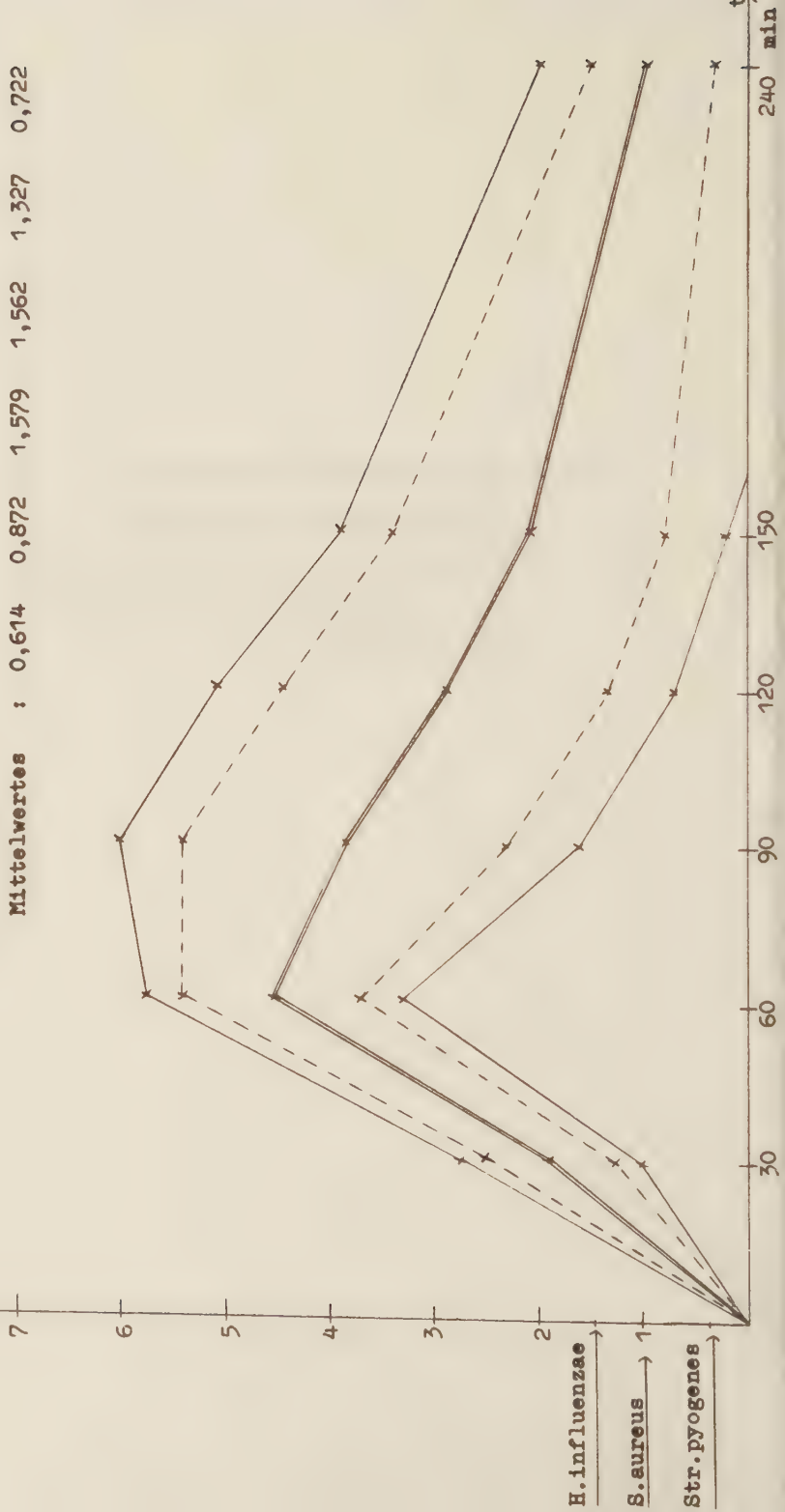


Abb. 8: Blutkonzentrationszeitkurve von
2'-Äthylsuccinyl-erythromycin und
Bromhexinhydrochlorid (entsprechend
40 mg Erythromycin/kg Körpergewicht)
bei Kleinkindern.

Blutkonzentration mcg/ml	min	30	60	90	120	150	240
— Mittelwert:		1,870	4,542	3,835	2,892	2,067	0,962
— Standardabw.:		0,869	1,233	2,234	2,209	1,877	1,021
--- Standardabw. d.							
Mittelwertes :		0,614	0,872	1,579	1,562	1,327	0,722



Literatur

- 1) Bartelloni, P. J., Calia, F. M., Minchew, B. H.,
Beisel, W. R., Ley, H. L., jr.:
Absorption and excretion of two chloramphenicol
products in humans after oral administration
Am. J. Med. Sci. 285, 203 (1969)
- 2) Bauer, K., Hiltmann, R., Schmid, J., Auhagen, E.:
Neue kristallisierte Penicillinsalze und ihre
Prüfung auf Depotwirkung am Kaninchen
Medizin und Chemie Band V (1956)
- 3) Blair, D. C., Barnes, R. W., Wildner, E. L., Murray,
W. J.:
Biological availability of oxytetracycline capsules
J. Am. Med. Ass. 215, 251 (1971)
- 4) Brice, G. W., Hammer, H. F.:
Therapeutic nonequivalence of oxytetracycline
capsules
J. Am. Med. Ass. 208, 1189 (1969)
- 5) Eickhoff, T. C., Finland, M.:
In vitro susceptibility of group A beta-hemolytic
streptococci to 18 antibiotics
Am. J. Med. Sci. 249, 261 (1965)
- 6) Engelhorn, R., Pischmann, S.:
Pharmakologische Untersuchungen über eine Substanz
mit sekretolytischer Wirkung
Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 13, 474 (1963)
- 7) Glazko, A. J., Kinkel, A. W., Alegnani, W. C.,
Holmes, E. L.:
An evaluation of the absorption characteristics of
different chloramphenicol preparations in normal
human subjects
Clin. Pharmacol. Therap. 9, 472 (1968)

- 8) Griffith, R. S.:
Blood levels and clinical results with erythromycin
Antibiot. Ann. 1954/55, S. 269
- 9) Griffith, R. S., Black, H. R.:
A comparison of blood levels after oral administration of erythromycin and erythromycin estolate
Antibiot. Chemotherapy 12, 398 (1962)
- 10) Grigsby, M. E., Johnson, J. B., Simmons, G. W.:
Some laboratory and clinical experiences with erythromycin
Antibiot. Chemotherapy 3, 1029 (1953)
- 11) Heilmann, F. R., Herrel, W. E., Wellman, W. E., Geraci, J. E.:
Some laboratory and clinical observations on a new antibiotic, erythromycin (ilotycin)
Proc. Staff Mtgs. Mayo Clin. 27, 285 (1952)
- 12) Heilmeyer, L., Plömbel, M., Otten, H.:
Antibiotikafibel
3. Auflage, Stuttgart 1969
- 13) Höffler, D.:
Antibakterielle Therapie bei Niereninsuffizienz
Habilitationsschrift, Mainz 1971
- 14) Jao, R. L., Finland, M.:
Susceptibility of mycoplasma pneumoniae to 21 antibiotics in vitro
Am. J. Med. Sci. 253, 639 (1967)
- 15) Khan, W., Ross, S., Zaremba, E. A.:
Comparative inhibition of Haemophilus influenzae by eight antibiotics
Antimicrobial Agents and Chemotherapy 393 (1966)

- 16) Kirby, W. M., Maple, F. M., O'Leary, B.:
Erythromycin serum concentrations following
administrations in acid-resistant tablets
Antibiotic. Chemotherapy III, 5, 473 (1953)
- 17) Kislak, J. W., Razavi, L. M. B., Daly, A. K. et al.:
Susceptibility of pneumococci to nine antibiotics
Am. J. Med. Sci. 261 (1965)
- 18) Kléber, A.:
Zur Frage der antibiotischen Behandlung und Prophylaxe der chronischen asthmoiden Bronchitis
Inauguraldissertation Bern (1970)
- 19) Krepler, P., Steinwenter, A.:
Untersuchungen zur Verträglichkeit und Wirksamkeit
von Erythromycin-Äthylsuccinat oral, Lactobionat i.v.
und Erythromycin-Base bei Säuglingen und Kleinkindern
Arch. Kinderheilkunde 180, 2, 129 (1970)
- 20) Liebrich, K. G., Renovanz, H. D.:
Klinisch-statistische Untersuchungen zur Wirksamkeit
von N-Cyclo-hexyl-N-methyl-(2-amino-3,5-dibrombenzyl)-
ammoniumchlorid
Arzneim.-Forschung (Drug Res.) 15, 305 (1965)
- 21) May and Delves zit. n. May, J. R.:
Chemotherapy of chronic bronchitis
London 1968, s. 13
- 22) Mikrobiologie-Abteilung der Abbott Laboratories,
North Chicago:
Unveröffentlichte Unterlagen
- 23) Naumann, P.:
Antibiotika-Blutspiegel und Resistenzbestimmung
Antibiotica et Chemotherapia Vol. 10 (1962)

24) Nicolas, R.:

Klinisch-experimentelle Sputumuntersuchungen bei
chronischer Bronchitis

Med. thora. 21, 223 (1964)

25) Schmid, J.:

Unveröffentlichte Daten

26) Zahradnicky, J., Hejzlar, M., Potuznik, V.,
Vymola, F.:

Die Antibiotika-Resistenz der pathogenen und
potential pathogenen Bakterien in der CSSR

V. Int. Congr. Chemother. I/1

Ich, Klaus Nebe, wurde am 12. Oktober 1947 als Sohn des Bankkaufmannes Johann Georg Nebe und seiner Ehefrau Frieda, geborene Klein, geboren. Ostern 1954 erfolgte meine Einschulung in die Morneweg-Schule in Darmstadt. Am 20. Januar 1957 verstarb mein Vater im Alter von 42 Jahren an Magenkrebs. Nach vier Jahren Grundschule wechselte ich nach bestandener Aufnahmeprüfung Ostern 1958 in das Justus-Liebig-Gymnasium für Jungen über. Nach lückenloser Versetzung legte ich am 2. November 1966 im sprachlichen Zweig der Justus-Liebig-Schule in Darmstadt meine Reifeprüfung ab.

Ich bewarb mich zum Winter-Semester 1966 an mehreren Universitäten zum Studium der Medizin. Nachdem ich nur abschlägige Bescheide erhielt, immatrikulierte ich mich an der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz in der Naturwissenschaftlichen Fakultät, belegte jedoch überwiegend die Vorlesungen der Medizinischen Fakultät. Zum Sommer-Semester 1967 bewarb ich mich dann erneut an der Johannes Gutenberg-Universität Mainz und mehreren anderen Universitäten über die Zentrale Registrierstelle in Hamburg zum Studium der Medizin, erhielt jedoch wieder keinen Studienplatz. So belegte ich im zweiten Semester als Student der Naturwissenschaften Vorlesungen und ein Praktikum der Medizinischen Fakultät. In der vorlesungsfreien

Zeit leistete ich meinen Krankenpflegedienst im Psychiatrischen Krankenhaus Philipppshospital in Goddelau ab, wo ich mir wertvolle pflegerische Kenntnisse aneignen konnte. Ich bewarb mich zum Winter-Semester 1967 zum dritten Mal ohne Erfolg um einen Studienplatz. Ich ging dann an die Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn. Ich immatrikulierte mich dort in der Naturwissenschaftlichen Fakultät und absolvierte in diesem Semester alle mir noch fehlenden Vorlesungen und ein Physikpraktikum, die zur Zulassung zum Vorphysikum erforderlich waren. Im Januar 1968 legte ich eine Übernahmeprüfung zum Studium der Medizin mit Erfolg ab. Gleichzeitig stellte ich einen Antrag an den Herrn Innenminister des Landes Nordrhein-Westfalen, die drei abgeleisteten Semester auf den vorklinischen Teil meines Medizinstudiums anzurechnen und mich vorzeitig zum Frühjahrstermin 1968 zur naturwissenschaftlichen Vorprüfung zuzulassen. Mit dem Erhalt der Unbedenklichkeitserklärung des Innenministeriums wurde ich im März 1968 zum Vorphysikum zugelassen. Ich bestand die Prüfung der Zoologie nicht und mußte dieses Fach am Ende des Sommer-Semesters 1968 wiederholen. Am 11. September 1969 legte ich vor einem Prüfungsausschuß des Ministeriums für Unterricht und Kultus in Mainz die Ergänzungsprüfung im Lateinischen ab. Im Juli 1970 legte ich die

ärztliche Vorprüfung an der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn mit der Gesamtnote gut ab. Daraufhin bewarb ich mich um die Zulassung zum klinischen Teil des Medizinstudiums an der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, wo ich nach Zulassung im Winter-Semester 1970 mein klinisches Studium begann.

Am 21. August 1970 ging ich vor dem Standesamt Wiesbaden die Ehe mit der Referendarin Dorothee Göhring ein.

Einen Teil meiner Tätigkeit als Famulus absolvierte ich in der vorlesungsfreien Zeit des Winter-Semesters 1970 auf der Abteilung für Nephrologie der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik (Direktor: Professor Dr. H. P. Wolff) der Universität Mainz. Ich befinde mich jetzt im vierten klinischen Semester.

